

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Jürgen Behr

Komorbiditäten bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen

Kumulative Habilitationsschrift

Zum Erlangen der Lehrbefugnis (venia legendi)

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von Dr. med. Kathrin Kahnert (geb. Schrödl)

2018

Inhaltsverzeichnis

1. Verzeichnis der zusammengefassten Publikationen	Seite 3
2. Einleitung	Seite 4
3. Ergebnisse und Diskussion	Seite 8
a. Die Beziehung zwischen der revidierten COPD-Klassifikation gemäß GOLD 2017 und den häufigsten Komorbiditäten	Seite 8
b. Veränderungen der CO-Diffusionskapazität bei COPD-Patienten mit Diabetes mellitus	Seite 10
c. Die Prävalenz der Hyperlipidämie in der COSYCONET-Kohorte und ihre Beziehung zu Komorbiditäten und Lungenfunktion	Seite 13
d. Harnsäure, Lungenfunktion, körperliche Leistungsfähigkeit und Exazerbationsfrequenz bei COPD Patienten	Seite 17
e. Die Rolle der Ganzkörperplethysmographie verglichen mit Spirometrie und CO-Diffusions- kapazität zur diagnostischen Vorhersage eines CT-diagnostizierten Emphysems	Seite 22
f. Klinische Charakteristika von NSCLC-Patienten mit seltenen und komplexen EGFR-Mutationen unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren	Seite 23
g. Identifizierung prätherapeutischer Inflammationsmarker zur Prädiktion einer febrilen Neutropenie bei der Therapie von Patienten mit SCLC	Seite 25
4. Zusammenfassung und Ausblick	Seite 29
5. Literaturverzeichnis	Seite 31
6. Der Habilitation zugrunde liegende Publikationen	Seite 33

1. Verzeichnis der zusammengefassten Publikationen

- **Kahnert K**, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Watz H, Bals R, Vogelmeier CF, Jörres RA. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach. *Respir Res* 2018, Jun 4;19(1):110.
IPF 3,751
- **Kahnert K**, Jobst B, Biertz F, Biederer J, Watz H, Huber RM, Behr J, Grenier PA, Alter P, Vogelmeier CF, Kauczor HU, Jörres RA. Relationship of spirometric, bodyplethysmographic and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chron Respir Dis* 2018:1479972318775423.
IPF 1,818
- Kauffmann-Guerrero D*, **Kahnert K***, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM. Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC. *Oncol Res Treat* 2018, 41(9).
IPF 1,667
- **Kahnert K**, Alter P, Young D, Lucke T, Heinrich J, Huber RM, Behr J, Wacker M, Biertz F, Watz H, Bals R, Welte T, Wirtz H, Herth F, Vestbo J, Wouters EF, Vogelmeier CF, Jörres RA. The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. *Respir Med*. 2018 Jan;134:79-85
IPF 3,217
- Kauffmann-Guerrero D, Reu S, Tufman A, Mertsch P, Syunyaeva Z, Jung A, Huber RM, **Kahnert K**: NSCLC patients harbouring rare or complex EGFR-mutations are more often smokers and might not benefit from first line tyrosine-kinase inhibitor therapy. *Respiration* 2018;95(3):169-176
IPF 2,772
- **Kahnert K**, Lucke T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Vogt A, Watz H, Alter P, Fahndrich S, Bals R et al: Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. *PLoS One* 2017, 12(5):e0177501.
IPF 2,806
- **Kahnert K**, Lucke T, Biertz F, Lechner A, Watz H, Alter P, Bals R, Behr J, Holle R, Huber RM et al: Transfer factor for carbon monoxide in patients with COPD and diabetes: results from the German COSYCONET cohort. *Respir Res* 2017, 18(1):14.
IPF 3,846

2. Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation prognostiziert, dass die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung bis zum Jahre 2030 zur weltweit dritthäufigsten Todesursache bei chronischen Erkrankungen aufsteigen wird. Die individuelle Prognose hängt dabei maßgeblich von den Komorbiditäten ab, innerhalb derer kardiovaskuläre Erkrankungen, Muskelschwäche, Osteoporose, Stoffwechselerkrankungen, Depression und Angststörungen, aber auch maligne Erkrankungen zu den häufigsten zählen [1]. Zu den Komorbiditäten, die die Mortalität von COPD-Patienten erhöhen, gehören vor allem kardiovaskuläre, aber auch maligne Erkrankungen, insbesondere das Lungenkarzinom [2].

Das Habilitationsprojekt befasst sich mit zwei Aspekten der COPD. Erstens wird die Interaktion nicht-maligner Komorbiditäten mit der Lungenerkrankung COPD beleuchtet. Dabei wird deutlich, dass für ein angemessenes Verständnis diese Beziehung in größerem Detail als bisher herausgearbeitet werden sollte; dies betrifft die Präsentation der Erkrankungen, ihren Einfluss auf die Lungenfunktion, die Wertigkeit verschiedener Marker, sowie die Rolle der medikamentösen Therapie der Komorbiditäten. Zweitens werden für das Lungenkarzinom als wichtigste maligne Komorbidität einer COPD systemische und molekulare Marker untersucht, um die Therapieeffizienz und das Langzeitüberleben zu verbessern.

Der Zusammenhang zwischen der Lungenerkrankung COPD und den Komorbiditäten wurde in vielen Studien untersucht ist aber noch nicht in befriedigendem Umfang verstanden; dies äußert sich unter anderem in der nach wie vor bestehenden Kontroverse um die Rolle der systemischen Inflammation. Einerseits kann man eine Anfälligkeit für direkte und indirekte Effekte des Zigarettenrauchens annehmen, die auf genetischen und erworbenen Faktoren basiert und den gesamten Organismus betrifft. Andererseits legt die Tatsache, dass die Komorbiditäten auch bei Rauchern ohne COPD auftreten, organspezifische Faktoren nahe. Nach allgemeiner Meinung spielt eine durch die Lungenerkrankung verursachte systemische Inflammation als einer der Mediatoren extra-pulmonaler Komorbiditäten eine Rolle [3, 4], jedoch ist ihr klinisch-praktischer Stellenwert derzeit nicht abzuschätzen. Dies äußert sich beispielsweise in der Tatsache, dass der spirometrische Schweregrad der Lungenerkrankung mit der Inzidenz bzw. Schwere der meisten Begleiterkrankungen nur sehr schwach korreliert.

Zum besseren Verständnis der Krankheitsprozesse bei Asthma und COPD fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2009 das „Kompetenznetz Asthma und COPD“ (AsCoNet), innerhalb dessen im Jahr 2010 in 31 Studienzentren die Rekrutierung der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET (German COPD and

Systemic Consequences-comorbidities Network) begann. COSYCONET ist eine multizentrische Beobachtungsstudie, deren Schwerpunkt auf den über die Lunge hinausgehenden Manifestationen der COPD liegt. Hierzu werden Lungenfunktionsparameter, die Medikation und Laborparameter erfasst. COSYCONET wird in Übereinstimmung mit der Helsinki-Deklaration und den ICH-GCP-Richtlinien durchgeführt. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen aller beteiligter Studienzentren genehmigt. Darüber hinaus gaben alle Studienteilnehmer eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme ab.

Studienpopulation der COSYCONET Kohorte [5]

Patienten mit nachfolgend aufgelisteten Einschlusskriterien konnten in die COSYCONET-Kohorte aufgenommen werden:

- Mindestalter 40 Jahre,
- Diagnose einer COPD oder Diagnose einer chronischen Bronchitis,
- Verfügbarkeit für wiederholte Studienvisiten über mindestens 18 Monate.

Ausschlusskriterien waren:

- Zustand nach größerem thoraxchirurgischen Eingriff (z.B. Lungenvolumenreduktion, Lungentransplantation),
- Mäßige bis schwere Exazerbation innerhalb von 4 Wochen vor der Visite,
- Vorhandensein eines Lungenkarzinoms,
- Schwerwiegende körperliche oder kognitive Beeinträchtigung, welche die Teilnahme an den Untersuchungen unmöglich macht.

Die Frage nicht-maligner Komorbiditäten bei COPD wurde basierend auf dem Datensatz der COSYCONET-Kohorte untersucht, da dieser Datensatz sowohl aufgrund der Patientenzahl und somit der statistischen Aussagekraft als auch aufgrund des Umfangs und der Qualität der Messparameter hierzu hervorragend geeignet war. Ziel der Habilitationsarbeit war es herauszuarbeiten, in welcher Weise Komorbiditäten Charakteristika der Lungenfunktion sowie Symptome und Exazerbationsraten bei COPD-Patienten beeinflussen. Darüber hinaus wurde erstmalig versucht, die Information zur Medikation der Komorbiditäten in deren Definition und die Zusammenhangsanalysen miteinzubeziehen. Dem lag die Überlegung zugrunde, dass möglicherweise nicht nur die Diagnose einer Komorbidität, sondern auch deren Behandlung für die Ausprägung der COPD relevant sein können. Beispielsweise stellte sich bei der Hyperurikämie die Frage, ob primär deren Diagnose oder der von einer effektiven Therapie beeinflusste Marker Harnsäure

von Bedeutung war. In der Literatur wurden Fragen dieser Art bislang nicht behandelt. Bei der Analyse dieser Fragestellungen stellte sich überdies heraus, dass konventionelle statistische Verfahren zur Beschreibung der multiplen Zusammenhänge nicht optimal geeignet waren; daher wurden auch mehr elaborierte statistische Verfahren eingesetzt.

Um den übergeordneten Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und Schweregradeinteilungen bzw. Gruppierungen der COPD zu klären, wurde in der vorliegenden Habilitationsarbeit die Beziehung zwischen der neuesten COPD-Klassifikation gemäß GOLD 2017 [6] und den häufigsten Komorbiditäten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die revidierte, alleine auf Exazerbationen und Symptomen beruhende ABCD-Klassifikation nicht alleine den Zustand der Lunge beschreibt, sondern darüber hinaus in plausibler Weise die Komorbiditäten der COPD-Patienten widerspiegelt.

Diese allgemeine Beschreibung wurde durch die Analyse spezieller Komorbiditäten auf der Basis der Daten der COSYCONET-Kohorte ergänzt. Hierbei standen Korrelationen zwischen Komorbiditäten und Lungenfunktion im Vordergrund. Im Rahmen der Habilitationsarbeit wurden die Komorbiditäten Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hyperurikämie detailliert untersucht und ferner die Frage erörtert, inwieweit der für Prognose und Therapie wichtige COPD-Phänotyp des Lungenemphysems alleine aus einem breiten Satz von Lungenfunktionsparametern erkannt werden kann.

Neben den nicht-malignen Komorbiditäten spielt das Lungenkarzinom eine zentrale Rolle in der Mortalität von Patienten mit COPD und tritt bei Rauchern, die eine COPD entwickeln, gehäuft auf. Zugleich ist das Lungenkarzinom in den industrialisierten Ländern die häufigste Krebstodesursache (American Cancer Society). Daher ist es von erheblicher Bedeutung, Diagnose und Therapie zu verbessern. Viele Daten deuten darauf hin, dass eine differenzierte Diagnose die Effektivität einer Therapie wesentlich erhöhen kann. Daher gewinnt die Analyse prä-therapeutischer Marker zunehmend an Bedeutung. Derartige Analysen erfordern im Allgemeinen hinreichende Fallzahlen, wie sie im Lungentumorzentrum München gegeben sind. Daher wurden Daten dieses Zentrums verwandt, um therapierelevante Marker bei Patienten mit fortgeschrittenem, entweder nicht-kleinzelligen (NSCLC) oder kleinzelligen (SCLC), Lungenkarzinom zu untersuchen.

In den vergangenen Jahren entwickelte sich die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC von einem generalisierten hin zu einem individualisierten Therapieansatz, der auf verschiedenen molekularen Markern basiert. So werden derzeit Patienten mit

einem Adenokarzinom der Lunge und dem Nachweis einer Mutation im epidermal growth factor receptor (EGFR) in der Erstlinientherapie mit EGFR-Tyrosinkinasehemmern (TKIs) behandelt; diese Patienten zeigen ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die mit einer Standardchemotherapie behandelt werden. Neben den klassischen EGFR-Mutationen (Exon 19-Deletion oder L858R), die gut auf die spezifische Therapie ansprechen, können sogenannte seltene und komplexe EGFR-Mutationen auftreten. Für Patienten mit derartigen Mutationen gibt es bislang keine klaren Therapieempfehlungen. Als Vorarbeit zu künftigen Therapieempfehlungen wurde in dieser Arbeit das klinische Bild sowie das therapeutische Ansprechen auf TKIs untersucht.

Im Gegensatz zur Behandlung des NSCLC stehen für das kleinzellige Lungenkarzinom primär chemotherapeutische Therapieregime zur Verfügung. Analoge therapeutische Innovationen sind derzeit nicht etabliert. Weiterhin beträgt das 1-Jahres-Gesamtüberleben dieser Patienten nur 20-40 % [7]. Eine regelrechte Therapieapplikation und damit auch ein verbesserter Therapieeffekt wird häufig durch Komplikationen, beispielsweise in Form einer febrilen Neutropenie, verhindert und verschlechtert hierdurch das Gesamtüberleben. Aus diesem Grunde wären auch für das SCLC klinisch leicht praktikable Marker von Wert, um das Risiko einer febrilen Neutropenie vorauszusagen. Ziel war es prädiktive prä-therapeutische Inflammationsmarker zu identifizieren.

Vor dem skizzierten Hintergrund wurden in der Habilitationsarbeit die folgenden Fragestellungen untersucht, die im Anschluss detailliert beschrieben werden:

- a. Die Beziehung zwischen der revidierten COPD-Klassifikation gemäß GOLD 2017 und den häufigsten Komorbiditäten
- b. Veränderungen der CO-Diffusionskapazität bei COPD-Patienten mit Diabetes mellitus
- c. Die Prävalenz der Hyperlipidämie in der COSYCONET-Kohorte und ihre Beziehung zu Komorbiditäten und Lungenfunktion
- d. Harnsäure, Lungenfunktion, körperliche Leistungsfähigkeit und Exazerbationsfrequenz bei COPD Patienten
- e. Die Rolle der Ganzkörperplethysmographie verglichen mit Spirometrie und CO-Diffusionskapazität zur diagnostischen Vorhersage eines CT-diagnostizierten Emphysems
- f. Klinische Charakteristika von NSCLC-Patienten mit seltenen und komplexen EGFR-Mutationen unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren
- g. Identifizierung prätherapeutischer Inflammationsmarker zur Prädiktion einer febrilen Neutropenie bei der Therapie von Patienten mit SCLC

3. Ergebnisse und Diskussion

a. Die Beziehung zwischen der revidierten COPD-Klassifikation gemäß GOLD 2017 und den häufigsten Komorbiditäten [8]

Die neue COPD-Klassifikation gemäß GOLD 2017 führte zu einer vollständigen Trennung der Gruppen ABCD von den spirometrischen Schweregraden 1-4 [6]. Während letztere nur eine geringe Korrelation mit Komorbiditäten aufweisen, ist das für die rein auf Symptomen und Exazerbationen basierenden Gruppen ABCD viel wahrscheinlicher. Bisher allerdings lagen allerdings keine Daten zu der Beziehung der jeweiligen Gruppen zu typischen Komorbiditäten einer COPD vor. Die nachfolgend beschriebenen Analysen basieren auf den Daten der Rekrutierungsvisite der COSYCONET-Kohorte. Dabei wurden 2228 von 2741 Patienten eingeschlossen. Die Identifikation der Komorbiditäten erfolgte über die Angabe des Patienten, dass ein Arzt eine solche diagnostiziert hatte, und anhand der Erfassung einer krankheitsspezifischen Medikation, falls eine Komorbidität vom Patienten nicht berichtet wurde. So wurden beispielsweise Patienten mit Metformin-Therapie als Diabetiker eingestuft, wenngleich sie selbst keinen Diabetes angegeben hatten. In die Analysen wurden alle Komorbiditäten mit einer Mindestprävalenz von ~10 % eingeschlossen: Gastrointestinale Erkrankungen (46,3 %), Asthma (17,7 %), Hyperurikämie (18,1 %), Osteoporose (15,8 %), Schlafapnoe (10,4 %), Hyperlipidämie (42,8 %), Herzinsuffizienz (9,9 %), arterielle Hypertonie (56,6 %), koronare Herzerkrankung (17,1 %), Diabetes mellitus (13,0 %) und psychische Erkrankungen (24,2 %). Zwecks Vergleich erfolgte die Gruppierung in ABCD anhand der beiden von GOLD zugelassenen Scores CAT (COPD Assessment Test) und mMRC (modified Medical Research Council-Skala), die Exazerbationen wurden gemäß GOLD klassifiziert.

Tabelle 1. Beziehungen der GOLD Gruppen A-D zu den Komorbiditäten

Copyright protection

Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse mit den Komorbiditäten als abhängige Variablen und den GOLD Gruppen B-D als kategoriale unabhängige Variablen, Gruppe A diente als Referenzgruppe. In allen Analysen wurden die Risikofaktoren FEV₁ %/Soll, BMI,

Geschlecht, Alter und Pack-years als Confounder Variablen zur Adjustierung eingeschlossen. Die Tabelle zeigt die entsprechenden Odds ratios. Die mit () markierten Beziehungen waren statistisch signifikant ($p < 0.05$), Beziehungen welche mit “-“ markiert wurden, konnten nicht bestimmt werden. Modifiziert nach Kahnert et al. 2018.*

In linearen logistischen Regressionsanalysen zeigte sich, dass die revidierte GOLD-Klassifikation ABCD unabhängig vom gewählten Symptomscore mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert war. Patienten der Gruppe D zeigten sowohl für CAT als auch für mMRC die stärkste Beziehung zu Komorbiditäten, gefolgt von Patienten der Gruppe B, diese mit geringen Unterschieden zwischen CAT und mMRC (**Tabelle 1**). Verglich man symptomatische mit weniger symptomatischen Patienten (BD versus AC) sowie Patienten mit hohem versus niedrigem Exazerbationsrisiko (CD versus AB), so waren 11 der untersuchten 12 Komorbiditäten mit Exazerbationen assoziiert, 7 mit Symptomen (basierend auf CAT), und 6 mit Symptomen und Exazerbationen (**Abbildung 1**).

Abbildung 1. Beziehung von Symptomen und Exazerbationen zu den Komorbiditäten

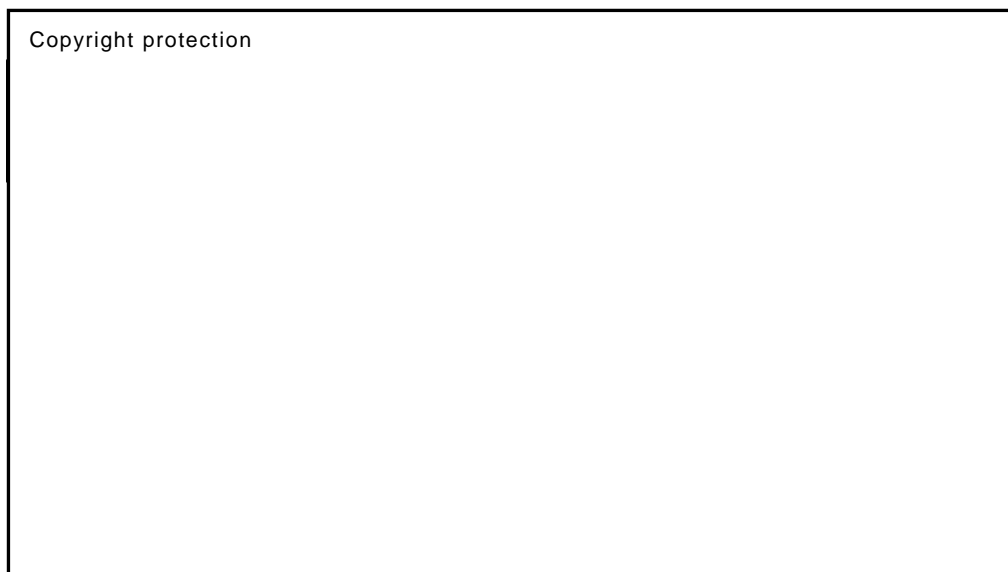


Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen in welchen die binären GOLD Kategorien BD vs. AC (Symptome) und CD vs. AB (Exazerbationen), als auch BMI, Geschlecht, Alter, Pack-years und FEV_1 % / Soll als Prädiktoren verwendet wurden und die einzelnen Komorbiditäten als abhängige Variablen. Nur statistisch signifikante Assoziationen sind in diesem Venn Diagramm dargestellt ($p < 0.05$). Die in grau dargestellten Komorbiditäten weisen lediglich signifikante Assoziationen für das CAT basierte Symptomassessments auf und nicht für mMRC. Modifiziert nach Kahnert et. al 2018.

Die revidierte COPD-Klassifikation spiegelt demnach einen über die Lunge hinausgehenden, klinisch relevanten Einfluss von Komorbiditäten auf Symptome und Exazerbationen wider. Falls Komorbiditäten bekannt sind, können diese die ABCD-

Gruppierung eines individuellen Patienten mit erklären. Umgekehrt könnten dann, wenn Patienten der Gruppen D und B therapierefraktär sind, bislang unentdeckte Komorbiditäten eine Rolle spielen.

b. Veränderungen der CO-Diffusionskapazität bei COPD-Patienten mit Diabetes mellitus [9]

In der klinischen Praxis ist die Beurteilung des alveolären Gasaustausches ein wichtiger Bestandteil der Lungenfunktionsprüfung bei COPD, und diesem Zweck dient in der Regel die CO-Diffusionskapazität, die vor allem bei Lungenemphysem eingeschränkt ist. Jedoch ist bekannt, dass auch Patienten mit Diabetes mellitus ohne COPD eine Einschränkung der CO-Diffusionskapazität zeigen [10]. In diesem Fall gilt eine Mikrozirkulationsstörung als Hauptursache, während bei der COPD die Zerstörung des alveolären Raumes mit dem entsprechenden Abbau der Kapillaren als zentrale Ursache gilt. Pathophysiologisch wäre es daher plausibel, bei Patienten mit COPD eine zusätzliche Verringerung der CO-Diffusionskapazität zu erwarten, sofern sie zusätzlich an Diabetes leiden. Diese Frage war jedoch bislang nicht untersucht worden.

Ausgehend von den Daten der Rekrutierungsvisite der COSYCONET-Kohorte wurden 2575 von 2741 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die Diagnose eines Diabetes wurde anhand der Angabe der ärztlichen Diagnose sowie bei fehlender Angabe anhand einer Diabetes-spezifische Medikation festgestellt; dies war bei 385 Patienten der Fall.

Tabelle 2. Vergleich der Basischarakteristika der Patienten mit bzw. ohne Diabetes

Copyright protection

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung oder die absolute Anzahl. Spalte 3 zeigt das Ergebnis des Vergleichs zwischen Diabetes und nicht-Diabetes Patienten, signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) sind mit () gekennzeichnet. Die Gruppenvergleiche wurden mittels ungepaartem t-Test, entweder für gleiche oder ungleiche Varianzen abhängig von den Daten durchgeführt, im Falle von kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test. Modifiziert nach Kahnert et al. 2016.*

In den initialen Analysen erfolgten zunächst paarweise Vergleiche der Gruppen mit bzw. ohne Diabetes (**Tabelle 2**). Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede der anthropometrischen und klinischen Daten, der Laborparameter und der Lungenfunktion, hierbei insbesondere auch für den CO-Transferfaktor und CO-Transferkoeffizient (jedoch ohne Berücksichtigung von Confoundern). In einem nächsten Schritt wurden mittels multivariater Regressionsanalysen Variablen identifiziert, die mit dem CO-Transferfaktor (TLCO%/Soll) und dem CO-Transferkoeffizienten (KCO%/Soll) in Zusammenhang stehen. Diabetes war wie erwartet mit einer Reduktion der Lungenvolumina und einem erhöhten BMI assoziiert. Unter Beachtung der in der Regressionsanalyse identifizierten Determinanten wie BMI, Geschlecht und Lungenvolumina wiesen COPD-Patienten mit versus ohne Diabetes mellitus keine statistisch signifikanten Unterschiede in der CO-Diffusionskapazität auf; dies betraf sowohl KCO als auch TLCO. Im Gegensatz zu

Daten, die bei Lungengesunden bekannt sind, zeigte sich überraschenderweise eher eine Tendenz zu besseren KCO-Werten bei Diabetikern (**Abbildung 2**).

Abbildung 2. Beziehung zwischen KCO%/Soll und FEV₁%/Soll

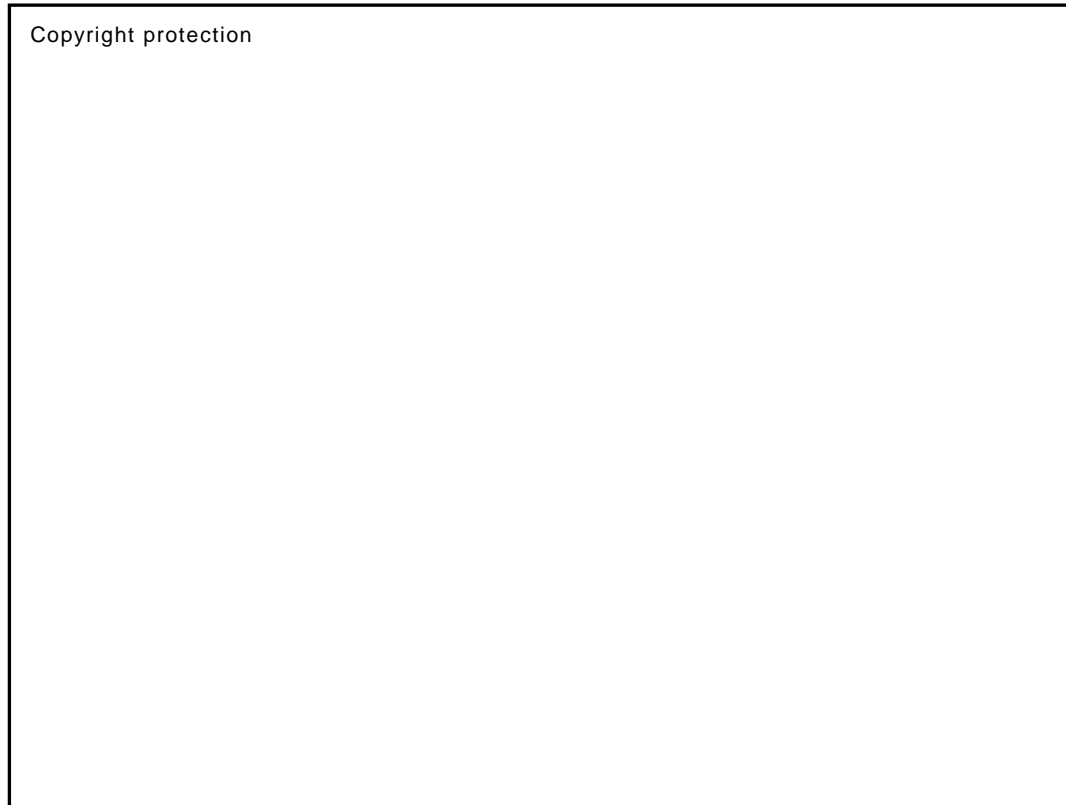


Abbildung 2 zeigt die Beziehung zwischen KCO%/Soll und FEV₁%/Soll. Die dargestellten Regressionslinien sind für FEV₁%/Soll, TLC%/Soll, ITGV%/Soll, RV%/Soll, FEV₁/FVC, Packyears, Alter, Geschlecht, BMI, HbA1c (%) und Kreatinin (mg/dl) adjustiert. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetes und nicht-Diabetes Patienten. Modifiziert nach Kahnert et. al 2016.

Daraus ist zu folgern, dass mikroangiopathische Veränderungen durch einen Diabetes nicht zu wesentlichen, über den Effekt der COPD hinausgehenden vaskulären Veränderungen der Lunge führen, soweit sie über eine CO-Diffusionskapazität zu detektieren sind. Dies hat die klinische Konsequenz, dass Diffusionsstörungen bei Patienten mit COPD und Diabetes vollständig der Lungenerkrankung zugeordnet werden können. Die Tendenz zu sogar besseren KCO-Werten bei Diabetikern wirft Fragen nach deren Ursache auf. Zum einen wäre denkbar, dass es einen Phänotyp gibt, der einen Diabetes begünstigt und ein Emphysem weniger wahrscheinlich macht; hierfür gibt es Hinweise aus radiologischen Daten [11]. Zum anderen wäre denkbar, dass die bekannten anti-inflammatorischen Effekte der Diabetes-Medikation sich positiv auf die Lunge auswirken. Sollte diese Vermutung zutreffen, würde sie unterstreichen, dass bei der Beurteilung des Zusammenhanges von Komorbiditäten und Lungenerkrankung bei der COPD die spezifische Behandlung der jeweiligen

Komorbidität von Bedeutung sein könnte. Dieser Aspekt wurde in der bisherigen Literatur nicht untersucht.

c. Die Prävalenz der Hyperlipidämie in der COSYCONET-Kohorte und ihre Beziehung zu Komorbiditäten und Lungenfunktion [12]

Analog zum Diabetes fand sich in der COSYCONET-Kohorte ein relevanter Anteil der Patienten mit der Komorbidität einer Hyperlipidämie (1072 von 2741 Patienten). Sinnvoll erscheint die Annahme, dass die mit der COPD assoziierte systemische Inflammation die Entstehung von arterieller Gefäßsteifigkeit begünstigt und das kardiovaskuläre Risiko erhöht. So konnte bei COPD-Patienten gezeigt werden, dass bei zunehmender pulmonaler Obstruktion auch eine vermehrte arterielle Gefäßsteifigkeit vorliegt [13]. Das ist von Bedeutung, da kardiovaskuläre Erkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität von COPD-Patienten haben. In welcher Weise die Komorbidität einer Hyperlipidämie bei Patienten mit COPD mit der CO-Diffusionskapazität sowie weiteren Parametern der Lungenfunktion, einschließlich solchen der Ganzkörperplethysmographie, zusammenhängt, ist bislang nicht untersucht. Solche Analysen sollten bekannte Risikofaktoren miteinschließen und gleichzeitig der Tatsache Rechnung tragen, dass sowohl andere Komorbiditäten als auch die Lungenfunktionsparameter in vielfachen wechselseitigen Beziehungen zueinander stehen. Konventionelle Regressionsanalysen sind in dieser Hinsicht limitiert, da Variablen nur als entweder abhängig oder unabhängig gewählt werden können. Die Möglichkeit, dass eine Variable in Relation zu anderen gleichzeitig abhängig und unabhängig sein kann, lässt sich mittels sogenannter pfadanalytischer Modelle darstellen. Entsprechend wurden diese fortgeschrittenen statistischen Verfahren eingesetzt, um die Ergebnisse angemessen zu beschreiben. In die Analysen fand auch eine Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten Eingang, indem diese zur Definition der Erkrankung sowie für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen wurde.

Die Vorteile der Pfadanalyse lassen sich an einem einfachen Beispiel veranschaulichen. Sowohl Alter als auch BMI sind jeweils Risikofaktoren für sowohl einen Diabetes als auch kardiovaskuläre Erkrankungen. Entsprechend kann man in konventionellen Regressionsanalysen Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen als jeweils abhängig von diesen beiden Risikofaktoren darstellen. Innerhalb dieses Rahmens ist jedoch nicht direkt zu beantworten, welchen Einfluss ein Diabetes für sich genommen auf kardiovaskuläre Erkrankungen hat. Versucht man, diese Frage zu beantworten, indem man kardiovaskuläre Erkrankungen gleichzeitig von den beiden Risikofaktoren und einem Diabetes abhängig sein lässt, verliert man die Information, in welcher Beziehung der Diabetes zu den Risikofaktoren steht. Mit einer Pfadanalyse

lässt sich zusammenfassend in statistisch valider Weise darstellen, wofür man einen ganzen Satz von Regressionsanalysen bräuchte. Aus diesem Grunde erscheint dieses Verfahren gerade für die Analyse medizinischer Zusammenhänge besonders geeignet, in diesem Falle zur Beantwortung der Frage, ob die Hyperlipidämie die Befunde der Lungenfunktion durch das Vorhandensein dieser Komorbidität affiziert werden.

Für die Anwendung der Pfadanalyse ist es obligat, dass für die eingehenden Variablen vollständige Datensätze vorliegen, sodass basierend auf dem Datensatz der Rekrutierungsvisite der COSYCONET-Kohorte, 1746 von 2741 Patienten eingeschlossen wurden. Die Diagnose der Komorbiditäten erfolgte analog dem Diabetes unter Hinzuziehung der Medikation. Die Diagnose einer Hyperlipidämie war signifikant mit dem Vorhandensein von kardiovaskulären Erkrankungen ("Cardiovascular Complex" definiert als Kombination der Komorbiditäten arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und koronare Herzerkrankung) sowie mit dem Vorhandensein von Diabetes assoziiert (**Abbildung 3**).

Abbildung 3. Prävalenz der Hyperlipidämie in Patienten mit bzw. ohne kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes

Copyright protection

Die Diagnose Hyperlipidämie war signifikant mit dem Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. der Diagnose eines Diabetes mellitus assoziiert. Signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) sind mit () markiert. Modifiziert nach Kahnert et al. 2017.*

Patienten mit bzw. ohne Hyperlipidämie unterschieden sich ferner in allen Basischarakteristika, außer FEV₁/FVC, FVC%/Soll und TLC%/Soll (**Tabelle 3**).

Tabelle 3. Basischarakteristika der Patienten mit bzw. ohne Hyperlipidämie

Copyright protection

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung oder die absolute Anzahl. Spalte 3 zeigt das Ergebnis des Vergleichs zwischen Hyperlipidämie und nicht-Hyperlipidämie Patienten, signifikante Unterschiede ($p<0.05$) sind mit (*) gekennzeichnet. Die Gruppenvergleiche wurden mittels ungepaartem t-Test entweder für gleiche oder ungleiche Varianzen abhängig von den Daten durchgeführt, im Falle von kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test. Modifiziert nach Kahnert et al. 2017.

Aufbauend auf konventionellen linearen Regressionsanalysen wurde schrittweise das Modell eines Netzwerkes (Pfadmodell) entwickelt, welches die wechselseitigen Beziehungen zwischen Lungenfunktion, Risikofaktoren und Komorbiditäten abbildete (**Abbildung 4**).

Abbildung 4. Ergebnisse der Pfadanalyse

Copyright protection

Das finale Pfadmodell ist in drei Lagen aufgeteilt: 1. Lage: Risikofaktoren (Alter, BMI, Packyears, Geschlecht), 2. Lage: Komorbiditäten (Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Hyperlipidämie), 3. Lage: In den Regressionsanalysen als relevant identifizierte Lungenfunktionsparameter. Das Pfadmodell beinhaltet lediglich statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$), Fehlerterme wurden aus Übersichtsgründen entfernt, Korrelationen zwischen unabhängigen Variablen sind mit gebogenen Pfeilen in hellgrau dargestellt. Modifiziert nach Kahnert et al. 2017.

Die Analysen ergaben, dass die Hyperlipidämie von Alter und Geschlecht sowie dem Vorhandensein eines Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen abhängt (**Abbildung 4**). Unter Einbeziehung der Risikofaktoren und Komorbiditäten zeigten Patienten mit Hyperlipidämie eine relativ geringere Atemwegsobstruktion und Lungenüberblähung als solche ohne Hyperlipidämie (**Abbildung 4**). Diese Beobachtungen können analog dem Diabetes auf mehreren Wegen erklärt werden. Zum einen könnte es sich um unterschiedliche COPD-Phänotypen handeln, zum anderen könnten günstige Nebeneffekte einer Hyperlipidämie-spezifischen Medikation zum Tragen kommen. Diese Möglichkeiten sollten in künftigen Studien untersucht werden.

d. Harnsäure, Lungenfunktion, körperliche Leistungsfähigkeit und Exazerbationsfrequenz bei COPD Patienten [14]

Frühere Untersuchungen konnten bei COPD-Patienten einzelne Assoziationen zwischen Harnsäurespiegeln und Lungenfunktionsparametern bzw. einer erhöhten Mortalität aufzeigen[15, 16]. Multiple Assoziationen der Hyperurikämie zu Risikofaktoren wie BMI, Alter, Geschlecht, Raucherstatus aber auch Komorbiditäten wie z.B. kardiovaskulären Erkrankungen, erschweren eine eindeutige Quantifizierung der kausalen Rolle des Biomarkers Harnsäure. Ziel dieser Untersuchung war die genaue Identifikation des Einflusses des Biomarkers Harnsäure auf spirometrische Parameter, 6-Minuten Gehtest als Parameter der körperlichen Aktivität, Exazerbationsrate und kardiovaskuläre Erkrankungen unter Berücksichtigung der einzelnen Interaktionen. Eine Differenzierung zwischen indirekten und direkten Effekten der Harnsäure ist mittels der bereits im Rahmen der Untersuchung der Hyperlipidämie durchgeführten Pfadanalyse möglich, und wurde erneut im Rahmen dieser Fragestellung angewandt. Basierend auf dem Datensatz der Rekrutierungsvisite der COSYCONET-Kohorte wurden 1966 von 2741 Patienten mit vollständigen Datensätzen eingeschlossen. Die Diagnose der Hyperurikämie erfolgte analog dem Diabetes unter Hinzuziehung der Medikation.

Tabelle 4 beschreibt die Basischarakteristika der Patienten mit bzw. ohne Hyperurikämie und deren spezifischer Behandlung und zeigt, dass die Harnsäurespiegel von dem Vorhandensein einer Hyperurikämie-spezifischen Medikation abhängen. Zwischen den einzelnen Gruppen ergeben sich signifikante Unterschiede. Dies unterstreicht, dass die Diagnose einer Hyperurikämie nicht notwendigerweise mit einer Erhöhung des Biomarkers korrespondiert, sodass für die weiteren Berechnungen der Biomarker und nicht die Diagnose einer Hyperurikämie verwendet wurden.

Tabelle 4. Basischarakteristika der Patienten mit bzw. ohne Hyperurikämie

Copyright protection

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung oder die absolute Anzahl, zudem die 95% Konfidenzintervalle in eckigen Klammern. Spalte 4 zeigt die p-Werte des Vergleiches zwischen Patienten ohne die Diagnose einer Hyperurikämie (HU), Patienten mit der Diagnose einer HU und entsprechender HU-spezifischer Medikation sowie Patienten mit der Diagnose einer HU aber keiner HU-spezifischen Medikation (univariate Varianzanalyse oder Chi-Quadrat-Test im Falle von kategorialen Variablen). Signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede sind mit (*) markiert. § Exa-cat beschreibt eine Exazerbationskategorie analog der GOLD 2017 ABCD Stadieneinteilung, d.h. "low" beinhaltet die Gruppen A und B, und "high" die Gruppen C und D. Modifiziert nach Kahnert et al. 2018.

Aufbauend auf konventionellen Regressionsanalysen wurde anhand der Daten der COSYCONET-Rekrutierungsvisite ein Pfadmodell erstellt, anhand dessen sich die Rolle der Harnsäure innerhalb eines komplexen Netzwerks von Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, BMI, Packyears), funktionellen Parametern (FEV_1 und 6-Minuten-Gehtest), kardiovaskulären Komorbiditäten und COPD-Exazerbationen herausarbeiten ließ. Aus Übersichtsgründen ist das finale Pfadmodell gesplittet dargestellt (**Abbildungen 5 und 6**)

Abbildung 5. Abhängigkeit von Risikofaktoren

Copyright protection

Abbildung 5 zeigt die Abhängigkeit von den Risikofaktoren. Alle Variablen sind für das Geschlecht adjustiert, und das Pfadmodell beinhaltet lediglich statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$), Fehlerterme wurden aus Übersichtsgründen entfernt, Korrelationen zwischen unabhängigen Variablen sind mit gebogenen Pfeilen in hellgrau dargestellt. CV comorbidity = kardiovaskuläre Erkrankungen, 6-MWD= 6-Minuten Gehtest. Modifiziert nach Kahnert et al. 2018. Modifiziert nach Kahnert et. al 2018.

Abbildung 6. Beziehung zwischen allen Variablen (ohne Darstellung der Risikofaktoren)

Copyright protection

Abbildung 6 zeigt die Beziehung zwischen allen Variablen ohne zusätzliche Darstellung der Risikofaktoren. Alle Variablen außer die Exazerbationskategorie sind für das Geschlecht adjustiert und das Pfadmodell beinhaltet lediglich statistisch signifikante Assoziationen ($p < 0,05$), Fehlerterme wurden aus Übersichtsgründen entfernt, Korrelationen zwischen unabhängigen Variablen sind mit gebogenen Pfeilen in hellgrau dargestellt. CV comorbidity=

kardiovaskuläre Erkrankungen, 6-MWD= 6-Minuten Gehstest. Modifiziert nach Kahnert et al. 2018. Modifiziert nach Kahnert et. al 2018.

Tabelle 5. Ergebnisse des finalen Pfadmodells

Copyright protection

Der obere Teil der Tabelle stellt die gerichteten Pfeile der Abbildungen 5 und 6 als Regressionsterme dar, der linke Teil der Tabelle listet die Pfeile, die in den Abbildungen dargestellt sind, auf. Der rechte Teil der Tabelle zeigt die Ergebnisse der entsprechenden statistischen Testverfahren. Die erste Spalte des rechten Teiles zeigt die nicht-standardisierten Schätzer des entsprechenden Regressions Koeffizienten, die zweite Spalte den Standardfehler (standard error, S.E.) des Koeffizienten, die dritte Spalte das Verhältnis dieser beiden Werte (critical ratio, C.R.), das für die Signifikanztestung genutzt wird. Die vierte Spalte zeigt die standardisierten Schätzer der Regressionskoeffizienten der Spalte 1. Die letzte Spalte zeigt die Signifikanzlevel basierend auf der GLS (generalized least squares) Prozedur der Auswertesoftware AMOS. Analog zeigt der untere Abschnitt die Kovarianzen (hellgraue Doppelpfeile der Abbildungen 5 und 6) zwischen den Risikofaktoren, sowie die entsprechenden Standardfehler, Critical ratios, Korrelationskoeffizienten und Signifikanzlevel. Modifiziert nach Kahnert et. al 2018.

Fasst man die Ergebnisse der Pfadanalyse zusammen, so war Harnsäure mit den Risikofaktoren BMI und Packyears, einer Verminderung der FEV₁ und der 6-Minuten-Gehstrecke sowie mit vermehrten Exazerbationen assoziiert (**Abbildungen 5 und 6, Tabelle 5**). Folglich hatte der Biomarker Harnsäure eine maßgebliche Assoziation mit COPD-relevanten Parametern wie körperliche Leistungsfähigkeit und Exazerbationen. Zudem zeigte sich, dass Patienten mit der Diagnose einer Hyperurikämie und

spezifischer Therapie niedrigere Harnsäurespiegel aufwiesen und nicht in gleichem Maße zum Ergebnis beitrugen wie Patienten mit höheren Harnsäurespiegeln ohne adäquate Therapie. Daraus lässt sich folgern, dass erstens der Biomarker Harnsäure bei der Evaluierung von COPD-Patienten eine gewichtigere Rolle spielen sollte und zweitens, dass bei der Analyse des Einflusses von Komorbiditäten auf die Lungenerkrankung die Medikation berücksichtigt werden sollte.

- e. Die Rolle der Ganzkörperplethysmographie verglichen mit Spirometrie und CO-Diffusionskapazität zur diagnostischen Vorhersage eines CT-diagnostizierten Emphysems [17]

Die COPD ist über eine spirometrisch nachweisbare Atemwegsobstruktion definiert und umfasst pathophysiologisch die Phänotypen eines histologisch definierten Lungenemphysems sowie einer chronischen Bronchitis mit Obstruktion der kleinen Atemwege. Die Diagnostik dieser Phänotypen erfolgt typischerweise mittels bildgebender Verfahren, allerdings sind diese in der Routinediagnostik nicht immer möglich und in Form eines CT zur Verlaufskontrolle nur begrenzt praktikabel. Vorhandensein und Schweregrad eines Emphysems spiegeln sich bis zu gewissen Grade in der Spirometrie wider, doch ist im Allgemeinen die Korrelation mit dem CT-morphologischen Ausmaß eines Emphysems gering. Der am besten korrelierende Lungenfunktionsparameter ist die CO-Diffusionskapazität, die auch in der klinischen Praxis zur Verlaufskontrolle genutzt wird. Da das Emphysem regelhaft in einer Lungenüberblähung resultiert, sollte auch dem Ganzkörperplethysmographen eine Bedeutung zukommen, wenn es darum geht, aus Lungenfunktionsparametern die Wahrscheinlichkeit eines Lungenemphysems zu erschließen. Die Frage des Zusatznutzens der Ganzkörperplethysmographie im Vergleich zu Spirometrie und CO-Diffusionskapazität bei der Erkennung eines Lungenemphysems ist bislang nicht geklärt. Diese Frage wurde wiederum anhand der Daten der Rekrutierungsvisite von COSYCONET untersucht. Von 335 Patienten lagen retrospektive CT-Thorax-Bilder aus Routineuntersuchungen vor, die einer standardisierten visuellen und Software-basierten Bewertung unterzogen wurden. Dies resultierte in einem binären Emphysemscore sowie drei kontinuierlichen Parametern (mittlere Lungendichte, 15. Perzentile des Lungendichte-Histogramms, Emphysemindeks). Bei 52,5 % der Patienten lag CT-morphologisch ein Emphysem vor.

In schrittweise durchgeführten linearen Diskriminanzanalysen zeigte sich, dass die Lungenfunktionsparameter FEV_1/FVC (forciertes expiratorisches Volumen/forcierte Vitalkapazität), RV (Residualvolumen), sRaw (spezifischer Atemwegswiderstand) und KCO (Transferkoeffizient) signifikant mit dem Emphysemscore korrelierten. Verglichen mit der konventionellen Kombination von Spirometrie und Diffusion war der

zusätzliche positiv-prädiktive Wert der Ganzkörperplethysmographie nicht wesentlich. Zur Illustration der Ergebnisse wurden ROC (Receiver operating characteristics) Kurven erstellt (**Abbildung 7**), die dazugehörigen "Areas under the curve" (AUC) sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Abbildung 7. ROC (Receiver operating characteristic) Kurven zur Darstellung des Effektes der einzelnen Prädiktoren



Abbildung 7 zeigt die ROC Kurven für die verschiedenen Kombinationen der Prädiktoren, entweder Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazität (blau), oder Spirometrie und Diffusionskapazität (grün), oder Spirometrie (braun), Diffusionskapazität (gelb) und Bodyplethysmographie (lila) separat dargestellt. Die korrespondierenden "areas under the curve" (AUC) sind in Tabelle 6 dargestellt. Modifiziert nach Kahnert et. al 2018.

Tabelle 6. "Areas under the curve" (AUC) für die jeweiligen Kombinationen der Prädiktoren



Die Tabelle zeigt die AUC-Werte für die entsprechenden Kombinationen der Prädiktoren, entweder Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazität, oder Spirometrie und Diffusionskapazität, oder Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazität separat. Modifiziert nach Kahnert et. al 2018.

Unter Anwendung der DeLong-Methode zum Vergleich der gezeigten ROC Kurven fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Dreifach-Kombination Spirometrie/Diffusionskapazität/Bodyplethysmographie im Vergleich zur Dualen-Kombination aus Spirometrie/Diffusionskapazität ($p=0,624$). Die Dreifach-Kombination war signifikant besser als die jeweiligen Meßverfahren (jeweils $p<0,05$), die Bodyplethysmographie war zudem im Vergleich zur Spirometrie und Diffusionskapazität unterlegen (jeweils $p<0,05$).

Somit scheint die Ganzkörperplethysmographie bei der Frage des Vorhandenseins eines Emphysems als Phänotyp und Komorbidität einer COPD, keinen relevanten Zusatznutzen aufzuweisen, falls bereits Daten aus Spirometrie und Diffusionskapazität vorliegen.

f. Klinische Charakteristika von NSCLC-Patienten mit seltenen und komplexen EGFR-Mutationen unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren [18]

Potentiell relevante Marker und die Therapieeffektivität bei Patienten mit seltenen und komplexen EGFR-Mutationen sind bislang unzureichend untersucht. In einer retrospektiven Analyse der zwischen 2013 und 2016 am Lungentumorzentrum München behandelten 343 NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation wurden 7 Patienten mit seltenen und 5 Patienten mit komplexen Mutationen identifiziert. Die Verteilung der verschiedenen EGFR Mutationen ist in **Abbildung 8** dargestellt.

Abbildung 8. Verteilung der EGFR Mutationen der Studienkohorte

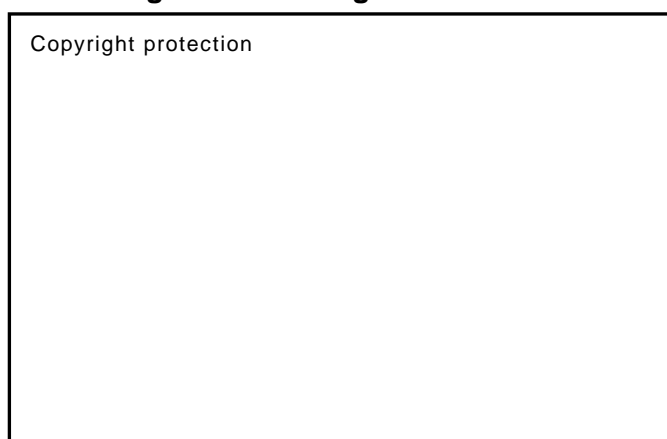


Abbildung 8 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen EGFR Mutationen in der Studienkohorte, als Prozentsatz der Gesamtkohorte. Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero et. al 2017.

Patienten mit seltenen oder komplexen Mutationen waren älter und signifikant häufiger Raucher als Patienten mit klassischen Mutationen, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied zu den Wildtyp-Patienten (**Abbildung 9**).

Abbildung 9. Mutationsstatus bei Rauchern bzw. Nicht-Rauchern

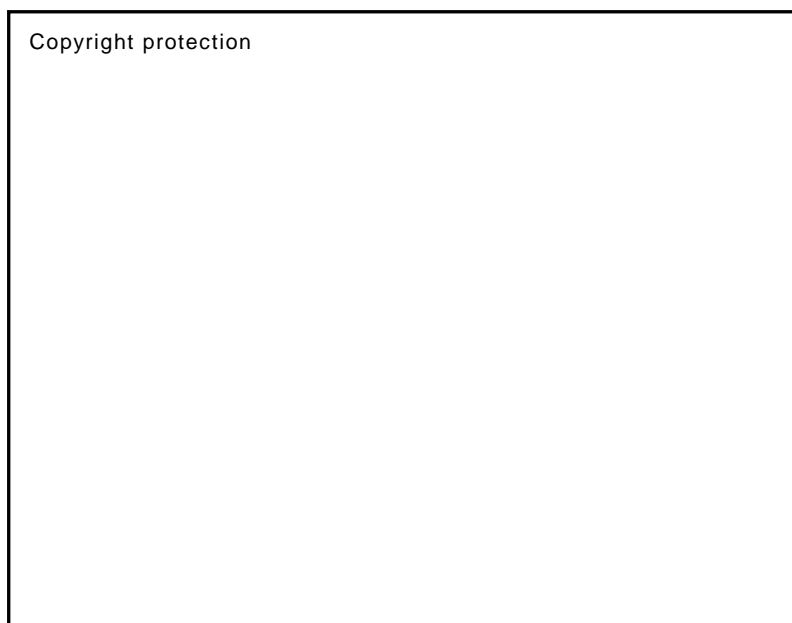


Abbildung 9 verdeutlicht, dass Patienten mit seltenen oder komplexen Mutationen signifikant häufiger Raucher waren, verglichen mit Patienten mit klassischen Mutationen. Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero et. al 2017.

Die Therapieeffektivität der Tyrosinkinaseinhibitoren ist in den **Tabellen 7 und 8** zusammengefasst.

Tabelle 7. Patientencharakteristika und Therapieansprechen bei Patienten mit seltenen EGFR Mutationen



Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero et. al, 2017.

Tabelle 8. Patientencharakteristika und Therapieansprechen bei Patienten mit komplexen EGFR Mutationen.

Copyright protection

Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero et. al, 2017.

Die Therapieeffektivität der Tyrosinkinaseinhibitoren zeigte bei den Patienten mit seltenen oder komplexen Mutationen ein gemischtes Bild und blieb insgesamt hinter der Effektivität bei den Patienten mit klassischen Mutationen zurück, da nur ein Teil der Patienten profitierte. Aus dem derzeitigen Wissensstand lässt sich folgern, dass das Vorhandensein einer seltenen oder komplexen EGFR-Mutation nicht automatisch in eine TKI-Therapie münden sollte. Vielmehr sollte die Therapieentscheidung individualisiert erfolgen und im Falle einer TKI-Therapie mit engmaschigen klinischen Kontrollen verbunden sein.

- g. Identifizierung prätherapeutischer Inflammationsmarker zur Prädiktion einer febrilen Neutropenie bei der Therapie von Patienten mit SCLC [19]

Trotz des initial guten Ansprechens auf eine Chemotherapie beträgt das 1-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem SCLC nur 20-40 % [7]. Eine häufige Komplikation der Therapie ist die febrile Neutropenie, welche die regelrechte Applikation der Therapiezyklen verhindert und auf diese Weise zu einem schlechteren Outcome führt. Es wäre daher von Vorteil, das Risiko einer febrilen Neutropenie vor Therapie mittels klinisch leicht praktikabler Marker abschätzen zu können. Ziel war es daher prädiktive prä-therapeutische Inflammationsmarker zu identifizieren.

In einer retrospektiven Analyse der 39 zwischen 2013 und 2016 am Lungentumorzentrum München behandelten metastasierten SCLC-Patienten zeigte

sich, dass das progressionsfreie Überleben (PFS) und auch das Gesamtüberleben (OS) nach Erstlinienchemotherapie bei Patienten signifikant reduziert war, die eine febrile Neutropenie entwickelten (**Abbildung 10**).

Abbildung 10. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit absoluter Neutropenie (N) und febriler Neutropenie (FN)

Copyright protection

(A) Das PFS bei SCLC Patienten mit absoluter Neutropenie (N) verglichen mit Patienten ohne absolute Neutropenie (no N) zeigt keinen signifikanten Unterschied. (B) Patienten mit febriler Neutropenie (FN) hatten ein signifikant kürzeres PFS als Patienten ohne febrile Neutropenie (no FN). (C) Das OS bei Patienten mit febriler Neutropenie war ebenso signifikant reduziert. Für alle Analysen wurde das Signifikanzlevel mit $p < 0,05$ festgesetzt. Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero und Kahnert* et. al 2018.*

Als prä-therapeutische Marker der febrilen Neutropenie ließen sich Albumin, CRP, LDH, das Neutrophilen/Lymphozyten-Verhältnis, der Prognostic Nutritional Index, sowie der Glasgow Prognostic Score identifizieren (**Abbildung 11, Tabelle 9**).

Abbildung 11. Einfluss der prä-therapeutischen Marker und Scores auf das PFS der Patienten mit SCLC

Copyright protection

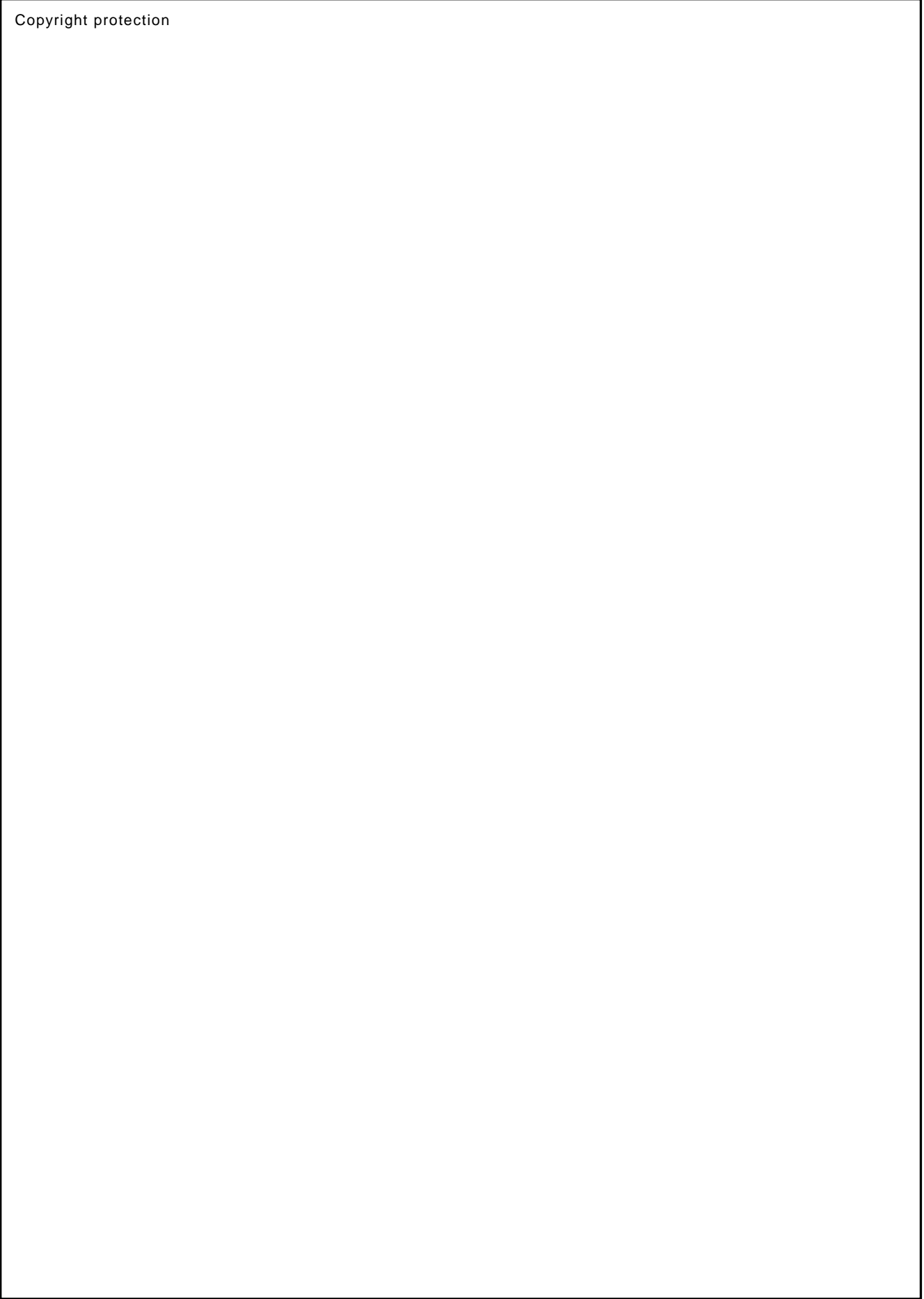


Abbildung 11 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zur Beurteilung des Einflusses der verschiedenen prä-therapeutischen Marker auf das PFS der Studienkohorte: Reduziertes Serum- Albumin (A) und -Natrium (G), erhöhte CRP-(C- reaktives Protein) (C) und LDH- (Laktatdehydrogenase) Werte (F), sowie ein hoher Glasgow Prognostic Score (GPS) (E) und Prognostic Nutritional Index PI (H) waren signifikant ($p < 0,05$) mit einem reduzierten PFS assoziiert. BMI (Body Mass Index), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status, SII (Systemic Inflammation Index), PLR (Platelet to lymphocytes ratio) waren nicht mit einem reduzierten PFS assoziiert. Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero* und Kahnert* et. al 2018.

Tabelle 9. Gleichungen für die verwendeten Inflammations-Scores

Copyright protection

Modifiziert nach Kauffmann-Guerrero* und Kahnert* et. al 2018.

In schrittweisen Diskriminanzanalysen zeigte sich, dass die stärksten Prädiktoren einer febrilen Neutropenie der prä-therapeutische CRP-Wert in Kombination mit den

absoluten Neutrophilenzahlen waren; dies ergab einen positiv-prädiktiven Wert von 79,8 %.

Die genannten Marker sind klinisch leicht verfügbar, und aufgrund ihres relativ hohen prädiktiven Werts erscheint es sinnvoll, rechtzeitig präventive Maßnahmen einzuleiten, folglich die Therapie regelrecht zu applizieren und somit das progressionsfreie Überleben zu verbessern. In dieser Kohorte war die febrile Neutropenie mit einem signifikant reduzierten PFS verbunden, sodass beispielsweise eine prophylaktische antibiotische Therapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine FN eine angemessene und kosteneffiziente Maßnahme zur Verbesserung der regelrechten Therapieapplikation und damit des Langzeitüberlebens darstellen kann.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurden sowohl nicht-maligne als auch maligne Komorbiditäten bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen untersucht. Im Hinblick auf die nicht malignen Komorbiditäten ist es Ziel dieser Habilitationsarbeit, die Untersuchung dieser Komorbiditäten anhand des Datensatzes der größten deutschen COPD Kohorte COSYCONET fortzuführen und den Forschungsschwerpunkt chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen am Klinikum der Universität München weiter auszubauen. Verschiedene Projektanträge zur weiteren Untersuchung der COSYCONET Patienten und ihrer Charakteristika sind bereits gestellt bzw. in Arbeit. Hierbei soll insbesondere der Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und den Krankheitsverlauf der Patienten anhand der Daten der Folgevisiten, die in den Abständen nach 6, 17, 36, 54 Monaten durchgeführt wurden, genauer analysiert werden. Ferner sind die Visiten 6 und 7 nach 72 und 90 Monaten Beobachtungszeitraum noch ausstehend.

Neben der Auswertung der Daten aus der COSYCONET Studie, ist auch eine Beteiligung des Klinikums der Universität München an der COSYCONET-2 Studie geplant. COSYCONET-2 ist ebenso wie COSYCONET eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie mit zunächst drei geplanten Untersuchungszeitpunkten (Baseline, 24 und 48 Monate) mit dem Ziel der Quantifizierung extrapulmonaler Organmanifestationen und Störungen für den Verlauf der COPD sowie des gezielten Einschlusses von Patienten in frühen COPD Stadien (GOLD I-II) zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und dessen Einflussfaktoren in frühen Stadien. Ziel der Forschungsgruppe, deren Mitglied die Habilitandin ist, ist es, neue Konzepte für die Diagnostik, Phänotypisierung und das Monitoring von COPD Patienten zu gewinnen.

Neben den nicht-malignen Komorbiditäten wurden im Rahmen des Habilitationsprojektes zudem maligne Komorbiditäten der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen anhand der Daten des Lungentumorzentrums München untersucht.

COPD und das Lungenkarzinom treten familiär gehäuft auf und nehmen mit höherem Alter zu. Frühere Studien zeigen zudem ein erhöhtes Risiko für Lungenkarzinome bei Patienten mit eingeschränkter CO-Diffusionskapazität und/oder Atemwegsobstruktion [20, 21] sowie in Lungenarealen mit vermehrtem Emphysem [22]. Für beide Erkrankungen mag eine gemeinsame Belastung eine Rolle spielen. Inhalative Noxen wie Zigarettenrauch führen zu Inflammation mit einem erhöhten Risiko neoplastischer Veränderungen und eines Lungenkarzinoms. Andererseits können diese Noxen den Verlust des pulmonal-kapillären Gefäßbettes begünstigen und somit die Entstehung eines Emphysems [23, 24]. Es ist jedoch nicht zureichend geklärt, ob Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen eine erhöhte Suszeptibilität für maligne Erkrankungen, insbesondere das Lungenkarzinom, alleine aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren aufweisen. Darüber hinaus hat Zigarettenrauch einen Einfluss auf das angeborene und adaptative Immunsystem [25]. Eine neue Studie konnte zeigen, dass Zigarettenrauchen die Expression und Aktivität des Immunoproteasoms in Lungen von COPD Patienten vermindert [26]. Ebenso wurde eine verminderte Immunoproteasom Expression in der bronchoalveolären Lavage von COPD Patienten beobachtet [26]. Bislang ist der Zusammenhang der Immunoproteasomaktivität bei COPD Patienten mit Lungenkarzinom noch nicht untersucht. Um diese Lücke zu schließen, wurde von der Habilitandin eine Studie zur Untersuchung der Immunoproteasomaktivität in der bronchoalveolären Lavage bei Lungenkarzinompatienten mit und ohne COPD in Kooperation mit dem Comprehensive Pneumology Center (Arbeitsgruppe Prof. Dr. Silke Meiners) geplant. Diese ist bereits bei der Ethikkommission München zur Genehmigung eingereicht. Hierdurch soll ein besserer Einblick in die Rolle des körpereigenen Immunsystems bei der vermehrten Entstehung von Lungenkarzinomen bei COPD Patienten gewonnen werden und gleichzeitig ein grundlagenwissenschaftlicher Ansatz generiert und die klinische Weiterentwicklung forciert werden.

Die im Rahmen dieses Habilitationsprojektes gewonnenen Erkenntnisse über die nicht-malignen Komorbiditäten der COPD lassen die Frage aufkommen, ob Komorbiditäten per se oder ihre adäquate Therapie modulierende, wenn nicht gar protektive Effekte bei der Malignomentstehung haben könnten. Beispielsweise zeigten COPD-Patienten mit Diabetes bessere Werte der CO-Diffusionskapazität und somit

vermutlich weniger Emphysem als Patienten ohne Diabetes; der dominante Zusammenhang zwischen CO-Diffusionskapazität und Emphysemscore in der unter 3e) beschriebenen Studie bestätigte dies. Ob diese Beobachtungen auf unterschiedliche Phänotypen der COPD zurückgehen, die mit einem unterschiedlichen Diabetesrisiko verbunden sind oder umgekehrt, ist unbekannt, darüber hinaus ist ungeklärt, ob mögliche protektive Effekte der Diabetes-spezifischen, anti-inflammatorischen Medikation hierbei eine Rolle spielen. Daher ist die Frage, ob beispielsweise Diabetes mit einem protektiven Effekt auf die Entstehung von Lungenkarzinomen einhergehen könnte, zwar spekulativ, aber nicht abwegig. Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen nicht-malignen und malignen Komorbiditäten und Phänotypen der COPD könnte ein nächster interessanter Forschungsansatz werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Rabe KF, Wedzicha JA: **Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease**. *Lancet* 2011, **378**(9795):1038-1047.
2. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G *et al*: **Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, **186**(2):155-161.
3. Barnes PJ, Celli BR: **Systemic manifestations and comorbidities of COPD**. *Eur Respir J* 2009, **33**(5):1165-1185.
4. Magnussen H, Watz H: **Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities**. *Proc Am Thorac Soc* 2009, **6**(8):648-651.
5. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, Heinrich J, Schulz H, Glaser S, Holle R *et al*: **The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline**. *Respir Med* 2016, **114**:27-37.
6. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM *et al*: **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary**. *Am J Respir Crit Care Med* 2017, **195**(5):557-582.
7. Kahnert K, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM: **SCLC-State of the Art and What Does the Future Have in Store?** *Clin Lung Cancer* 2016, **17**(5):325-333.
8. Kahnert K, Alter P, Young D, Lucke T, Heinrich J, Huber RM, Behr J, Wacker M, Biertz F, Watz H *et al*: **The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities**. *Respir Med* 2018, **134**:79-85.
9. Kahnert K, Lucke T, Biertz F, Lechner A, Watz H, Alter P, Bals R, Behr J, Holle R, Huber RM *et al*: **Transfer factor for carbon monoxide in patients with COPD and diabetes: results from the German COSYCONET cohort**. *Respir Res* 2017, **18**(1):14.
10. Dieterle CD, Schmauss S, Arbogast H, Domsch C, Huber RM, Landgraf R: **Pulmonary function in patients with type 1 diabetes before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation**. *Transplantation* 2007, **83**(5):566-569.
11. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, Barr RG, Bowler RP, Calverley PM, Castaldi PJ, Cho MH, Coxson HO, DeMeo DL *et al*: **Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus**. *BMC Pulm Med* 2014, **14**:164.
12. Kahnert K, Lucke T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Vogt A, Watz H, Alter P, Fahndrich S, Bals R *et al*: **Relationship of hyperlipidemia to comorbidities**

- and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort.** *PLoS One* 2017, **12**(5):e0177501.
13. Chen R, He W, Zhang K, Zheng H, Lin L, Nie R, Wang J, Huang H: **Airflow obstruction was associated with elevation of brachial-ankle pulse wave velocity but not ankle-brachial index in aged patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Atherosclerosis* 2015, **242**(1):135-140.
 14. Kahnert K, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Watz H, Bals R, Vogelmeier CF, Jorres RA: **Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach.** *Respir Res* 2018, **19**(1):110.
 15. Zhang X, Liu L, Liang R, Jin S: **Hyperuricemia is a biomarker of early mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015, **10**:2519-2523.
 16. Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, Papadopoulos A, Haniotou A, Papiris S, Kostikas K: **Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD.** *Eur Respir J* 2014, **43**(1):43-53.
 17. Kahnert K, Jobst B, Biertz F, Biederer J, Watz H, Huber RM, Behr J, Grenier PA, Alter P, Vogelmeier CF *et al*: **Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans.** *Chron Respir Dis* 2018:1479972318775423.
 18. Kauffmann-Guerrero D, Huber RM, Reu S, Tufman A, Mertsch P, Syunyaeva Z, Jung A, Kahnert K: **NSCLC Patients Harboring Rare or Complex EGFR Mutations Are More Often Smokers and Might Not Benefit from First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy.** *Respiration* 2018, **95**(3):169-176.
 19. Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM: **Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC.** *Oncol Res Treat* 2018, **41**(9).
 20. Calabro E, Randi G, La Vecchia C, Sverzellati N, Marchiano A, Villani M, Zompatori M, Cassandro R, Harari S, Pastorino U: **Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes.** *Eur Respir J* 2010, **35**(1):146-151.
 21. de-Torres JP, Marin JM, Casanova C, Pinto-Plata V, Divo M, Cote C, Celli BR, Zulueta JJ: **Identification of COPD Patients at High Risk for Lung Cancer Mortality Using the COPD-LUCSS-DLCO.** *Chest* 2016, **149**(4):936-942.
 22. Bae K, Jeon KN, Lee SJ, Kim HC, Ha JY, Park SE, Baek HJ, Choi BH, Cho SB, Moon JI: **Severity of pulmonary emphysema and lung cancer: analysis using quantitative lobar emphysema scoring.** *Medicine (Baltimore)* 2016, **95**(48):e5494.
 23. Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF: **Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**(3 Pt 1):737-744.
 24. Petty TL: **Are COPD and lung cancer two manifestations of the same disease?** *Chest* 2005, **128**(4):1895-1897.
 25. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR: **New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease.** *Lancet* 2011, **378**(9795):1015-1026.
 26. Kammerl IE, Dann A, Mossina A, Brech D, Lukas C, Vosyka O, Nathan P, Conlon TM, Wagner DE, Overkleeft HS *et al*: **Impairment of Immunoproteasome Function by Cigarette Smoke and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 2016, **193**(11):1230-1241.

Publikationsverzeichnis (Kathrin Kahnert geb. Schrödl)

- Kauffmann-Guerrero D*, **Kahnert K***, Syunyaeva Z, Tufman A, Huber RM. Pretherapeutic Inflammation Predicts Febrile Neutropenia and Reduced Progression-Free Survival after First-Line Chemotherapy in SCLC. *Oncol Res Treat.* 2018 Aug 8;41(9).
DOI: 10.1159/000488688
- **Kahnert K**, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Watz H, Bals R, Vogelmeier CF, Jörres RA. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach. *Respir Res* 2018, Jun 4;19(1):110.
DOI: 10.1186/s12931-018-0815-y
- **Kahnert K**, Jobst B, Biertz F, Biederer J, Watz H, Huber RM, Behr J, Grenier PA, Alter P, Vogelmeier CF, Kauczor HU, Jörres RA. Relationship of spirometric, bodyplethysmographic and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chron Respir Dis* 2018:1479972318775423.
DOI: 10.1177/1479972318775423
- **Kahnert K**, Alter P, Young D, Lucke T, Heinrich J, Huber RM, Behr J, Wacker M, Biertz F, Watz H, Bals R, Welte T, Wirtz H, Herth F, Vestbo J, Wouters EF, Vogelmeier CF, Jörres RA. The revised GOLD 2017 COPD categorization in relation to comorbidities. *Respir Med.* 2018 Jan;134:79-85
DOI: 10.1016/j.rmed.2017.12.003
- Kauffmann-Guerrero D, Reu S, Tufman A, Mertsch P, Syunyaeva Z, Jung A, Huber RM, **Kahnert K**: NSCLC patients harbouring rare or complex EGFR-mutations are more often smokers and might not benefit from first line tyrosine-kinase inhibitor therapy. *Respiration* 2018;95(3):169-176
DOI: 10.1159/000484175
- **Kahnert K**, Lucke T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Vogt A, Watz H, Alter P, Fahndrich S, Bals R et al: Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort. *PLoS One* 2017, 12(5):e0177501.
DOI: 10.1371/journal.pone.0177501
- **Kahnert K**, Lucke T, Biertz F, Lechner A, Watz H, Alter P, Bals R, Behr J, Holle R, Huber RM et al: Transfer factor for carbon monoxide in patients with COPD and diabetes: results from the German COSYCONET cohort. *Respir Res* 2017, 18(1):14.
DOI: 10.1186/s12931-016-0499-0

- **Schrodl K**, Oelmez H, Edelmann M, Huber RM, Bergner A: Altered Ca²⁺-homeostasis of cisplatin-treated and low level resistant non-small-cell and small-cell lung cancer cells. *Cell Oncol* 2009, 31(4):301-315.
DOI: 10.3233/CLO-2009-0472
- Alter P, Watz H, **Kahnert K**, Pfeifer M, Randerath WJ, Andreas S, Waschki B, Kleibrink B, Welte T, Bals R, Schulz H, Biertz F, Young D, Vogelmeier CF, Jörres RA. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respiratory Medicine* April 2018 Volume 137, Pages 14–22
DOI: 10.1016/j.rmed.2018.02.011
- Tufman A, **Kahnert K**, Duell T, Kauffmann-Guerrero D, Milger K, Schneider C, Stump J, Syunyaeva Z, Huber RM, Schneider C. Frequency and clinical relevance of EGFR mutations and EML4-ALK translocations in octogenarians with non-small cell lung cancer. *OncoTargets and Therapy* 2017:10 5179-5186
DOI: 10.2147/OTT.S140472
- Tufman A, **Kahnert K**, Kauffmann-Guerrero D, Manapov F, Milger K, Muller-Lisse U, Winter H, Huber RM, Schneider C: Clinical relevance of the M1b and M1c descriptors from the proposed TNM 8 classification of lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2017.
DOI: 10.1007/s00066-017-1118-9
- Tufman A, Huber RM, Volk S, Aigner F, Edelmann M, Gamarra F, Kiefl R, **Kahnert K**, Tian F, Boulesteix AL et al: Interleukin-22 is elevated in lavage from patients with lung cancer and other pulmonary diseases. *BMC Cancer* 2016, 16:409.
DOI: 10.1186/s12885-016-2471-2
- Grützner E, Stirner R, Arenz L, Athanasoulia A, **Schrödl K**, Berking C, Bogner J, Draenert R. Kinetics of human myeloid-derived suppressor cells after blood draw. *J Transl Med* (2016) 14:2
DOI: 10.1186/s12967-015-0755-y
- Nonnenmann J, Stirner R, Roider J, Jung MC, **Schrodl K**, Bogner JR, Draenert R: Lack of significant elevation of myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood of chronically hepatitis C virus-infected individuals. *J Virol* 2014, 88(13):7678-7682.
DOI: 10.1128/JVI.00113-14
- Tufman AL, Edelmann M, Gamarra F, Reu S, Borgmeier A, **Schrodl K**, Zauber R, Muller-Lisse U, Huber RM: Preselection based on clinical characteristics in German non-small-cell lung cancer patients screened for EML4-ALK translocation. *J Thorac Oncol* 2014, 9(1):109-113.

DOI: 10.1097/JTO.0000000000000043

- Tian F, **Schrodl K**, Kiefl R, Huber RM, Bergner A: The hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 alters intracellular Ca²⁺ homeostasis and inhibits cell growth in cisplatin-resistant lung cancer cells. *Anticancer Res* 2012, 32(1):89-94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22213292>
- Syunyaeva Z, **Kahnert K**, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM, Tufman A. Dermal filler injections mimic tumour activity during immune checkpoint inhibition. *Respiration*. 2018 Apr 5. doi: 10.1159/000487601
DOI: 10.1159/000487601
- Kauffmann-Guerrero D, **Kahnert K**, Pratscke S, Angstwurm M, Tufman A, Huber RM. Black and Blue. *Respiration*. 2017;94(5):465-466
DOI: 10.1159/000479703
- **Kahnert K**, Kauffmann-Guerrero D, Tufman A, Borgmeier A, Huber RM, Berger F. Cancer vaccination causes prolonged FDG accumulation in subcutaneous tissue. *Nuklearmedizin*. 2017 Apr 21. doi: 10.3413/Nukmed-0868-16-12
DOI: 10.3413/Nukmed-0868-16-12
- Tufman A, Winter H, **Kahnert K**, Reu S, Muller-Lisse U, Huber RM: A persistent pneumothorax? 5-year follow-up after diagnosis of Swyer-James-MacLeod syndrome. *Breathe (Sheff)* 2016, 12(2):e55-E58.
DOI: 10.1183/20734735.000316
- **Schrodl K**, von Schilling C, Tufman A, Huber RM, Gamarra F: Response to chemotherapy, reexposure to crizotinib and treatment with a novel ALK inhibitor in a patient with acquired crizotinib resistance. *Respiration* 2014, 88(3):262-264.
DOI: 10.1159/000364949
- **Schrodl K**, Nigg A, Treitl M, Flaig M, Jansson A, Schulze-Koops H, Reindl C: Schnitzler's disease as an important differential diagnosis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report. *Case Rep Rheumatol* 2012, 2012:318791.
DOI: 10.1155/2012/318791
- **Kahnert K***, Kauffmann-Guerrero D*, Huber RM: SCLC-State of the Art and What Does the Future Have in Store? *Clin Lung Cancer* 2016. Sep;17(5):325-333
DOI: 10.1016/j.clcc.2016.05.014
- Kauffmann-Guerrero D, **Kahnert K**, Huber RM. Diagnostik und Staging des Lungenkarzinoms. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*, Jahrgang 43 (2017)
<https://www.dustri.com/nc/article-response-page.html?artId=16069&doi=10.5414%2FATX02233>

- **Kahnert K**, Mertsch P, Kauffmann-Guerrero D. Ceretinib. Internistische Praxis 56,579-583 (2016)
Kein DOI/ Link verfügbar
- Tufman AL, **Schrödl K**, Scheithauer H, Duell T, Coppenrath E, Huber RM: Treatment of Isolated Intracranial Progression of Lung Cancer During Treatment with Systemic Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs). EMJ Respir. 2015;3[1]:19-28
<https://www.emjreviews.com/respiratory/article/treatment-of-isolated-intracranial-progression-of-lung-cancer-during-treatment-with-systemic-epidermal-growth-factor-receptor-tyrosine-kinase-inhibitors-egfr-tkis/>
- **Schrödl K**, Clemm C, Seibold C; Siebeck M, Reincke M: The Diagnosis of Traveler's Diarrhea Disguises an Unusual Cause of Ileus: Perforated Appendicitis Infected With Enterococcus avium. Infectious Diseases in Clinical Practice 2013, 21 (5): 332-333.
https://journals.lww.com/infectdis/Abstract/2013/09000/The_Diagnosis_of_Traveler_s_Diarrhea_Disguises_an.17.aspx
- **Tumormanual München**
 - Tumoren der Lunge und des Mediastinums (11. Auflage 2017)**
 - Molekularbiologie und Genetik des Lungenkarzinoms.
Huber RM, Jung A, **Kahnert K**, Reu S, Tufman A
 - Multimodale Therapie des Lungenkarzinoms
Huber RM, **Kahnert K**, Schalhorn A, Specht HM, Tufman A
<https://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen/tumoren-der-lunge-des-mediastinums.html>